

УДК 576.895.121

**ВЛИЯНИЕ АНТГЕЛЬМИНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ  
НА ФЕРМЕНТНЫЕ СИСТЕМЫ  
ПЛОСКИХ ПАРАЗИТИЧЕСКИХ ЧЕРВЕЙ**

© Э. А. Буренина

Биолого-почвенный институт ДВО РАН  
пр. 100 лет Владивостоку, 159, Владивосток, 690022  
Поступила 15.09.2006

Обобщены литературные и собственные данные о влиянии некоторых антгельминтных препаратов на выживаемость трематод *in vitro* и активность 20 ферментов глюко-неогенеза, углеводного и энергетического обмена трематод *Eurytrema pancreaticum* и *Calicophoron ijimai*, паразитирующих у крупного рогатого скота на Дальнем Востоке.

В основе избирательного действия антгельминтных препаратов лежат особенности обмена веществ, отличающие паразита от хозяина. До стадии образования фосфоэнолпирувата (ФЭП) пути превращений углеводов у гельминта и хозяина совпадают — это гликолиз по классической схеме Эмбдена—Мейергофа. В ходе гликолиза восстанавливается НАД-пиридиннуклеотидный кофермент, без которого не может использоваться глюкоза. У хозяина — позвоночного реокисление НАД идет за счет высокоактивной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и превращения пирувата в лактат. Дальнейший распад углеводов у позвоночных идет по циклу трикарбоновых кислот (ЦТК) с переносом электронов и водорода по дыхательной цепочке на кислород, сопряженный с процессом окислительного фосфорилирования (образование АТФ). У гельминтов, обитающих в условиях низкого и переменного напряжения кислорода (печень, желудочно-кишечный тракт), только 10 % углеводов окисляется в ЦТК. Очевидно, вклад образующейся энергии (в виде АТФ) за счет окисления в ЦТК лишь 1/10 доли потребленных углеводов слишком мал для покрытия энергетических затрат, связанных с синтезом яйцепродукции и другими синтетическими процессами. Кроме того, становится проблемой реокисление НАДР<sub>2</sub>, восстановленного в ходе гликолиза, так как в отличие от позвоночных активность ЛДГ у этих гельминтов чрезвычайно низка (Barett, 1981).

Путь превращения глюкозы от ФЭП у гельминтов принципиально отличается от пути, характерного для тканей хозяина. Ведущая роль в этом специфическом для гельминта отрезке обмена принадлежит фумаратредуктазе (ФР). Именно фумаратредуктазный механизм отвечает за регенерацию НАД, восстановленного в ходе гликолиза, и накопление у гельминтов важ-

ного метаболита — сукцината при отсутствии полного ЦТК. Именно фумаратредуктазная реакция у гельминтов сопряжена с образованием АТФ в условиях недостатка кислорода. Существование такого специфического для гельминта и не характерного для хозяина участка обмена служит одной из предпосылок для испытания препаратов именно на этом участке.

В настоящее время синтезируют, изучают и производят много биологически активных и лекарственных веществ, которые применяют в медицине и ветеринарии. Знание наиболее уязвимых участков обмена веществ у гельминтов, сопоставление химической структуры препарата с его биологической эффективностью, способностью избирательно подавлять жизненно важные процессы паразитов служит основой для разработки рациональной химиотерапии при гельминтозах.

Интенсивные исследования в области борьбы с гельминтозами, разработка экспериментальных моделей гельминтозов привели к получению эффективных препаратов, обладающих широким спектром действия, высокой эффективностью и безопасностью для хозяина, быстро обменивающихся в организме и выводящихся из него. По этому вопросу имеется обширная литература. Создание технологий биополимерных антгельминтиков позволит разработать новые лекарственные формы препаратов. Технология создания биополимерных препаратов включает реакцию полимеризации за счет взаимодействия гидроксильных групп и молекул препарата с функциональными группами полимера. Полимерные формы антгельминтиков имеют более широкий спектр действия и меньше загрязняют окружающую среду (Архипов, 2001). Большое значение имело открытие новых классов органических соединений, таких как бензимидазолы, салициланилиды, пиразинизохинолины и природные продукты авермектины и мильбемицины. Производные бензимидазола широко проверялись на антгельминтную активность как у нас в стране, так и за рубежом (Демидов, Вишняускас, 1971; Sanderson, 1973; Metzger, Duwel, 1974; Денисова, 1975; Van den Bossche, 1976; Katz, 1977; Кротов, 1990; Лебедева и др., 1990). Было показано, что наибольшую активность проявляют соединения, имеющие ароматический заместитель в положении 2 бензимидазольного кольца. Первым препаратом этого ряда стал тиабендазол. Однако замена ароматического остатка на карбаматную группу привела к получению более эффективных противотрематодных препаратов (Van den Bossche, 1976; Лебедева и др., 1990). Производными карбаматбензимидазола явились мебендазол, фенбендазол, флубендазол, камбендазол, триклабендазол, медамин и т. д. Проводилась лечебно-профилактическая дегельминтизация животных этими препаратами, изучалось их действие на биохимические системы гельминтов и их обмен (Бенедиктов, 1974, 1982; Кротов и др., 1978; Mansour, 1979; Sanches-Moreno et al., 1987; Богоявленский и др., 1988; Veerakumary, Munuswamy, 2000). Они ингибировали дыхание и углеводный обмен трематод, вызывали усиленный распад гликогена, снижение поглощения и обмена экзогенной глюкозы *in vitro*, уменьшали содержание мукопротеинов, угнетали способность к накоплению глюкозы, влияли на накопление конечных продуктов гликолиза, подавляли активность кислой и щелочной фосфатазы, аденозинтрифосфатазы (АТФазы), глюкозо-6-фосфатазы (Г-6-Фазы) и других ферментов гликолиза и цикла Кребса (Van den Bossche, 1976; Probert et al., 1981; Sanches-Moreno et al., 1987; Богоявленский и др., 1988; Буренина, 1993, 1998, 2001, 2002).

Среди эффективных средств лечения трематодозов заслуживают внимания салициланилиды (бензамиды) и их производные (Van den Bossche, 1976; Katz, 1977; Kane et al., 1980; Лебедева и др., 1990). Интенсивные поиски в

ряду галоидзамещенных углеводородов привели к созданию высокоэффективного препарата гетола (гексахлорпарахлорола), менее токсичного, чем четыреххлористый углерод и гексахлорэтан (Демидов, Вишняускас, 1971; Денисова, 1975; Карнаухов, 1978). Гексахлорпарахлорола был воспроизведен в нашей стране под названием хлосил и уже более 25 лет применяется в медицинской и ветеринарной практике, особенно при лечении описторхоза.

Поиск фасциолоцидов в ряду салициланилидов показал, что введение атомов йода, брома и фтора повышает липофильность молекулы и в результате достигается высокая эффективность воздействия не только на половозрелых, но и юных гельминтов. Однако из-за высокой токсичности эти препараты не нашли применения в медицине. Одним из наиболее эффективных салициланилидов является рафоксанид, содержащий в своем составе 3 фенильные группы. В ИМПитМ им. Е. И. Марциновского синтезирован препарат тегалид, также включающий 3 фенильные группы. Группой авторов также описана технология получения мелкодисперсной формы тегалида (Михайлицын и др., 1994). Изучение на экспериментально зараженных фасциозом и дикроцелиозом овцах мелкодисперсной формы тегалида показало, что эффективность мелкодисперсной формы возросла в 2 раза по сравнению с крупнокристаллическим препаратом. Салициланилиды являются разобщителями окислительного фосфорилирования у гельминтов, снижают уровень АТФ в тканях, ингибируют активность фумаратредуктазы (ФР), сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и малатдегидрогеназы (МДГ) (Metzger, Düwel, 1974; Coles, 1975; Lwin, Probert, 1975; Van den Bossche, 1976; Campbell, 1977; Mansour, 1979; Barrett, 1981; Probert et al., 1981; Бенедиктов, 1982; Вертинская, Говорова, 1984).

Противотрематодным действием обладали производные диоксифенилсульфида, диоксифенилсульфоксида, диоксифенилсульфона. В нашей стране эти препараты синтезированы в ВИГИС Денисовой Л. И. (1975). Они ингибируют холинэстеразную, фумаратредуктазную и аденозинтрифосфатазную системы *Fasciola hepatica* (Бенедиктов, 1974, 1982), разобщают процессы биологического окисления и фосфорилирования (Barrett, 1981). Производными диоксифенилсульфида угнетали дыхание митохондрий, а также подавляли некоторые важные ферментативные процессы. Наибольшее ингибирующее действие оказывали битионол, гексид и их производные. Введение хлора в состав молекулы усиливало подавление дыхания (Бенедиктов, 1974, 1982; Савченко, Бенедиктов, 1981). Наиболее чувствительна к действию битионола была холинэстеразная система. Активность ФР и СДГ угнетали преимущественно дифенилсульфиды и дифенилсульфоны.

Отличным антгельминтиком против неполовозрелых *Fasciola hepatica* явился диамфенетид (корибан), предложенный в 1971 г. английской фирмой Wellcome. Он эффективно воздействует на фасциол, начиная с однодневного возраста и кончая шестинедельными, т. е. до попадания их в желчные протоки. В 1973 г. осуществлен ресинтез его в Вильнюсском опорном пункте ВИГИС и назван ацемидофеном. Более подробное изучение препарата показало, что он одинаково эффективен независимо от возраста животных и степени интенсивности их инвазии. По мнению некоторых авторов, наиболее устойчивыми к диамфенетиду были фасциолы 10-недельного возраста, т. е. близкие к половозрелым. Препарат слаботоксичен и обеспечивает очень высокую эффективность против всех возрастных групп фасциол у овец. В терапевтической дозе препарат не приводил к каким-либо отклонениям от физиологической нормы, не удерживался длительно в органах и тканях и быстро выводился из организма. Воздействие препарата на биохимиче-

ские системы трематод пока мало изучено. Скрининг биологически активных препаратов из группы производных ацемидофена *in vitro* показал, что они сильнее ингибируют фумаратредуктазную и малик-энзимную активность тканей *F. hepatica*, чем ацемидофен (Вертинская и др., 1984). Известно, что ацемидофен разрушает тегумент *Schistosoma mansoni*, уменьшает включение глюкозы и активность щелочной фосфатазы (Barrett, 1981).

Для дегельминтизации при дикроцелиозе, фасциолезе и парамфистомидозе жвачных животных наиболее экономичным для массового применения является отечественный препарат политрем (Веселова и др., 1995). Выявлена высокая эффективность политрема при воздействии на 8—10-недельных фасциол, относительно близких по возрасту к половозрелым стадиям паразита. В связи с тем что терапевтическая доза политрема против дикроцелиоза и парамфистомидоза высокая, ВИГИС совместно с ПП «Синтез» и Сколупусковским опытным заводом создали на основе политрема новую лекарственную форму гексахлорпараксилола — куприход, эффективность которого была выше, чем политрема (Веселова и др., 1995).

Несомненным достижением в области химиотерапии гельминтозов является открытие и введение в медицинскую практику препарата производных пиазинизохинолина — празиквантеля (дронцита), синтезированного в Германии фирмами «Merk» и «Bayer» (Andrews et al., 1983). Было испытано несколько сотен других производных пиазинизохинолина, также обладающих антитрематодной активностью. Синтезированы многочисленные аналоги празиквантеля, однако лучшим из всех соединений этого типа оказался празиквантель. Совместными разработками сотрудников ИМПитМ им. Е. И. Марциновского, ИОХАН СССР и ВИГИС создана оригинальная технология получения празиквантеля на основе отечественного сырья; название отечественного препарата азинокс. Он эффективен по отношению к половозрелым и неполовозрелым стадиям гельминтов, относительно малотоксичен, удобен в применении. Выяснению механизма действия празиквантеля на плоских червей посвящен целый ряд исследований (Fetterer, Bennett, 1978; Fetterer et al., 1980; Huang, 1981; Бенедиктов, 1982; Andrews et al., 1983; Shaw, Erasmus, 1983, 1988; Вертинская, Говорова, 1984; Harder et al., 1987; Буренина, 1989, 1993). С помощью гистологических и гистохимических методов получены новые данные о структурных и обменных нарушениях в тканях *Opisthorchis felinus* после воздействия празиквантеля. Исследования показали, что празиквантель вызывает в тканях *O. felinus* различного рода дистрофии, нарушает архитектонику половых клеток, усиливает катаболизм гликогена и угнетает усвоение глюкозы (Богоявленский и др., 1988). Аналогичные данные были получены и для *S. mansoni* (Harder et al., 1987).

Как можно видеть из предложенного обзора, действие противотрематодных препаратов исследовалось главным образом на *F. hepatica* и *S. mansoni*. В нашей лаборатории было испытано влияние представителей важнейших групп антгельминтных препаратов на ферментные системы трематод, распространенных на Дальнем Востоке. Объектами нашего исследования были трематоды *Calicophoron iijimai* (Fukui, 1992) Nasmak, 1937 (Paramphistomidae), паразитирующая в рубце, и *Eurytrema pancreaticum* (сем. Dicrocoeliidae), паразитирующая в поджелудочной железе крупного рогатого скота. Кроме того, мы пытались найти какие-либо интегральные показатели обмена или модельные реакции, на которых было бы удобно испытывать действие биологически активных препаратов при отборе на противотрематодную активность (Выхрестюк, Хаматова, 1983; Ярыгина и др., 1983, 1986; Буренина, 1989, 1993, 1998, 2000, 2001, 2002).

Нами были изучены следующие антгельминтные препараты: битионол, оксинид, празиквантель, ацемидофен, тиабендазол, трихлорфен, фенбендазол, Г-937, Г-1026, Г-1028, а также стероидные и тритерпеновые гликозиды растительного происхождения, выделенные в Тихоокеанском институте биоорганической химии ДВО РАН, и коммерческие препараты прогенин и дигитонин. Стероидные гликозиды выделены из корней *Polygonatum stenophyllum* Maxim — полигонатозиды С<sup>1</sup>, С<sup>2</sup>, В<sup>3</sup>, тритерпеновые гликозиды выделены из корней с корневищами *Caulophyllum robustum* Maxim — каулозиды А, С, Д, G. Необходимо было проверить, обладают ли эти гликозиды противотрематодной активностью. О возможности применения отдельных тритерпеновых гликозидов как оральных антгельминтиков было сообщено ранее (Chen, Wu, 1978), а сведения об антгельминтной активности стероидных гликозидов отсутствуют.

Было изучено влияние антгельминтных препаратов различной природы на выживаемость трематод при культивировании их *in vitro*. Наиболее чувствительным к действию различных препаратов были эуритремы. Все антгельминтные препараты, внесенные в среду инкубации в концентрации 10<sup>-5</sup> М и 10<sup>-4</sup> М, за 12 часов инкубации убивали трематод. Наиболее токсичными для каликофоронов в этих условиях были битионол (ранее было показано, что он парализует нервно-мышечный аппарат гельминтов), празиквантель, трихлорфен, бромоксан, вещества тритерпеновой природы (табл. 1) — каулозиды А и С и стероидные гликозиды — полигонатозиды С<sup>1</sup>, С<sup>2</sup>, В<sup>3</sup> (Выхрестюк и др., 1982, 1984, 1992). По эффективной дозе исследуемые стероидные и тритерпеновые гликозиды сравнимы с такими противотрематодными препаратами, как тегалид, битионол, оксинид, камбендазол, тиабендазол (Бенедиктов, 1974, 1982; Выхрестюк и др., 1982, 1984).

Таблица 1

Влияние каулозидов и полигонатозидов на выживаемость, расход гликогена и общее количество выделяемых летучих жирных кислот при 18-часовой инкубации *Calicophoron ijimai* в аэробных условиях

Table 1. The influence of caulosides and polygonatosides on survive, expenditure of glycogen and total amount of the volatile fatty acids excretion under 18-hour incubation of *Calicophoron ijimai* in aerobic conditions

| Препараты                    | Выживаемость при концентрации препарата |                    | Расход гликогена | Общее количество летучих жирных кислот |
|------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|------------------|----------------------------------------|
|                              | 10 <sup>-4</sup> М                      | 10 <sup>-5</sup> М |                  |                                        |
| Контроль (с этанолом)        | Ж                                       | Ж                  | 33.2 ± 4.3       | 829.4 ± 4.3                            |
| Каулозид А                   | М                                       | Ж                  | 30.9 ± 1.2       | 740.0 ± 19.5                           |
| Каулозид С                   | М                                       | Ж                  | 27.1 ± 1.3       | 794.8 ± 29.8                           |
| Каулозид Д                   | СП                                      | Ж                  | 35.5 ± 2.5       | 784.4 ± 12.3                           |
| Каулозид G                   | СП                                      | Ж                  | 40.5 ± 3.8       | 780.3 ± 22.2                           |
| Полигонатозид С <sup>1</sup> | М                                       | Ж                  | 34.7 ± 0.9       | 737.6 ± 18.6                           |
| Полигонатозид С <sup>2</sup> | М                                       | Ж                  | 35.8 ± 6.1       | 734.6 ± 12.4                           |
| Полигонатозид В <sup>3</sup> | М                                       | Ж                  | 35.7 ± 3.7       | 775.2 ± 13.2                           |
| ПГ-1                         | СП                                      | Ж                  | 29.5 ± 2.6       | 749.1 ± 13.1                           |
| Дигитонин                    | М                                       | Ж                  | 26.6 ± 2.9       | 738.4 ± 9.7                            |

Примечание. Количество гликогена до инкубации — 119.5 ± 5.0 мг/г сырой массы; концентрация препаратов в среде инкубации для определения гликогена и общего количества ЛЖК — 1 · 10<sup>-5</sup> М; ПГ — 1-β-Д-глюкопиранозид пенногенина; использовали натриевые соли каулозидов, Ж — живые, М — мертвые, СП — слабоподвижные.

Таблица 2

Влияние антгельминтных препаратов на расход гликогена, поглощение углеводов и выделение молочной кислоты *Calicophoron ijimai*

Table 2. The influence of anthelmintic preparations on the expenditure of glycogen, utilization of carbohydrates and excretion of lactic acid in *Calicophoron ijimai*

| Антгельминтик,<br>концентрация $5 \cdot 10^{-5}$ М/л | Расход<br>гликогена | Поглощение<br>глюкозы | Молочная<br>кислота |
|------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
| Условия аэробные                                     |                     |                       |                     |
| Среда Гедона-Флейга с глюкозой (контроль)            | $26.7 \pm 5.00$     | $25.2 \pm 0.7$        | $70.4 \pm 4.7$      |
| То же + оксинид                                      | $44.9 \pm 0.6$      | $31.6 \pm 1.8$        | $438.9 \pm 36.2$    |
| То же + Г-937                                        | $43.8 \pm 6.5$      | $16.2 \pm 2.0$        | $202.4 \pm 9.5$     |
| То же + Г-1026                                       | $53.1 \pm 3.6$      | $13.6 \pm 2.3$        | $253.0 \pm 10.3$    |
| Условия анаэробные                                   |                     |                       |                     |
| Среда Гедона-Флейга с глюкозой (контроль)            | $31.2 \pm 6.5$      | $23.7 \pm 1.0$        | $42.9 \pm 2.1$      |
| То же + оксинид                                      | $42.7 \pm 4.2$      | $25.5 \pm 1.9$        | $190.3 \pm 8.9$     |
| То же + Г-937                                        | $32.9 \pm 7.1$      | $22.0 \pm 0.4$        | $222.2 \pm 3.8$     |
| То же + Г-1026                                       | $48.5 \pm 5.7$      | $6.6 \pm 1.5$         | $146.7 \pm 3.7$     |

Примечание. Расход гликогена и количество поглощенной глюкозы выражено в мг на 1 г сырой массы. Содержание гликогена до инкубации —  $114.0 \pm 8.0$ . Время инкубации — 24 ч; количество образовавшейся молочной кислоты — в мкМ на 1 г сырой массы в сутки.

При изучении влияния антгельминтных препаратов на расход гликогена и поглощение углеводов каликофоронами обнаружили, что при содержании в аэробных и анаэробных условиях наиболее эффективным является препарат Г-1026 (табл. 2). Полигонатозиды и каулозиды не оказывали существенного влияния на расход гликогена и поглощение углеводов. Наибольшее снижение расхода гликогена отмечено в пробах с каулозидом С и β-Д—глюкопиранозидом пенногенина (табл. 1). У эуритрем при 12-часовой инкубации все препараты увеличивали расход гликогена, а трихлорофен, Г-1028, Г-937, фенбендазол и оксинид увеличивали даже в 2—2.5 раза. Поглощение глюкозы эуритремами при инкубации в течение 24 ч в аэробных условиях было ингибировано препаратом Г-937 на 40 % и оксинидом на 60 %, в анаэробных условиях наиболее эффективным был оксинид (табл. 3).

При определении конечных продуктов обмена (молочной кислоты и летучих жирных кислот), выделенных в среду инкубации, было исследовано действие 3 наиболее эффективных препаратов: Г-937, Г-1026 и оксинида. У *C. ijimai* количество молочной кислоты, выделяемое в среду инкубации, резко возрастало под действием всех трех препаратов и в аэробных, и в анаэробных условиях (табл. 2), вероятно, вследствие усиления распада гликогена. Соотношение летучих жирных кислот при действии этих препаратов менялось мало: в аэробных условиях препарат Г-1026 уменьшал выделение изомасляной и α-метилмасляной кислот на 20—40 % (табл. 4).

Добавление всех препаратов в среду инкубации *E. pancreaticum* приводило к уменьшению образования молочной кислоты и в аэробных, и в анаэробных условиях (табл. 3) и резко меняло соотношение летучих жирных кислот, выделяемых в среду содержания (табл. 5). Все препараты подавляли выделение масляной, валерьяновой и капроновой кислот, резко возрастало выделение пропионовой кислоты, особенно в анаэробных условиях. Изменение состава конечных продуктов свидетельствует об изменении направ-

Таблица 3

Влияние антгельминтных препаратов на расход гликогена, поглощение углеводов и выделение молочной кислоты *Eurytrema pancreaticum*

Table 3. The influence of anthelmintic preparations on the expenditure of glycogen, utilization of carbohydrates and excretion of lactic acid in *Eurytrema pancreaticum*

| Антгельминтик,<br>концентрация $1 \cdot 10^{-6}$ М/л | Расход<br>гликогена | Поглощение<br>глюкозы | Выделение<br>молочной<br>кислоты |
|------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|----------------------------------|
| Условия аэробные                                     |                     |                       |                                  |
| Среда Гедон-Флейга с глюкозой (контроль)             | $+5.7 \pm 0.5$      | $35.3 \pm 4.1$        | $459.8 \pm 11.0$                 |
| То же + Г-1026                                       | $-7.5 \pm 1.0$      | $32.5 \pm 4.3$        | $399.3 \pm 15.5$                 |
| То же + Г-937                                        | $+3.7 \pm 0.8$      | $21.4 \pm 1.5$        | $361.9 \pm 15.9$                 |
| То же + оксинид                                      | $-8.3 \pm 0.5$      | $14.3 \pm 6.2$        | $422.4 \pm 11.8$                 |
| Условия анаэробные                                   |                     |                       |                                  |
| Среда Гедон-Флейга с глюкозой (контроль)             | $-3.9 \pm 0.8$      | $28.1 \pm 1.5$        | $306.9 \pm 16.3$                 |
| То же + Г-1026                                       | $-14.1 \pm 1.7$     | $32.5 \pm 2.6$        | $290.4 \pm 21.9$                 |
| То же + Г-937                                        | $-5.0 \pm 0.3$      | $28.1 \pm 3.1$        | $357.5 \pm 41.0$                 |
| То же + оксинид                                      | $-6.6 \pm 0.5$      | $13.6 \pm 4.8$        | $307.0 \pm 13.8$                 |

Примечание. Расход (–) и синтез (+) гликогена, выражен в мг на 1 г сырой массы/сут; количество поглощенной глюкозы и образовавшейся молочной кислоты — в мкМ на 1 г сырой массы в сутки. Содержание гликогена до инкубации —  $49.2 \pm 3.0$ . Время инкубации 24 ч.

ленности обмена веществ под влиянием добавленных препаратов. Об этом же свидетельствует и угнетение активности ферментативных систем при добавлении препаратов (Выхрестюк и др., 1982, 1984).

Было испытано действие антгельминтных препаратов на активность ферментов цикла Кребса, глюконеогенеза и углеводного обмена *C. ijimai* и *E. pan-*

Таблица 4

Влияние антгельминтных препаратов на выделение летучих жирных кислот *Calicophoron ijimai*

Table 4. The influence of anthelmintic preparations on the volatile fatty acids excretion in *Calicophoron ijimai*

| Среда содержания                         | Кислота, % от всех кислот |                |               |                         |
|------------------------------------------|---------------------------|----------------|---------------|-------------------------|
|                                          | Уксусная                  | Пропионовая    | Изомасляная   | $\alpha$ -Метилмасляная |
| Условия аэробные:                        |                           |                |               |                         |
| Среда Гедон-Флейга с глюкозой (контроль) | $9.7 \pm 0.7$             | $75.3 \pm 1.8$ | $6.0 \pm 0.7$ | $9.0 \pm 0.5$           |
| То же + Г-1026                           | $14.5 \pm 0.4$            | $74.9 \pm 1.3$ | $5.3 \pm 0.8$ | $5.3 \pm 0.5$           |
| То же + Г-937                            | $13.7 \pm 0.7$            | $72.0 \pm 0.7$ | $7.0 \pm 0.3$ | $7.3 \pm 0.2$           |
| То же + оксинид                          | $12.7 \pm 0.8$            | $73.9 \pm 0.4$ | $6.2 \pm 0.2$ | $7.2 \pm 0.3$           |
| Условия анаэробные:                      |                           |                |               |                         |
| Среда Гедон-Флейга с глюкозой (контроль) | $11.2 \pm 0.9$            | $74.4 \pm 1.1$ | $6.8 \pm 0.6$ | $7.6 \pm 1.1$           |
| То же + Г-1026                           | $12.1 \pm 0.5$            | $77.6 \pm 0.6$ | $4.5 \pm 0.5$ | $5.8 \pm 0.2$           |
| То же + Г-937                            | $12.8 \pm 0.3$            | $74.0 \pm 0.5$ | $6.4 \pm 0.2$ | $6.8 \pm 0.4$           |
| То же + оксинид                          | $10.3 \pm 1.0$            | $76.5 \pm 0.7$ | $6.4 \pm 0.6$ | $6.8 \pm 0.2$           |

Примечание. Все антгельминтные препараты добавлены в концентрации  $5 \cdot 10^{-5}$  М/л.

Таблица 5

Влияние антгельминтных препаратов  
на выделение летучих жирных кислот *Eurytrema pancreaticum* (% от общего количества)  
Table 5. The influence of anthelmintic preparations on the volatile fatty acids excretion  
in *Eurytrema pancreaticum* (% from total amount)

| Жирная кислота     | Среда Гедон-Флейга |            |            |            |
|--------------------|--------------------|------------|------------|------------|
|                    | Контроль           | +Г-1026    | +Г-937     | +Оксинид   |
| Условия аэробные   |                    |            |            |            |
| Уксусная           | 14.1 ± 0.7         | 12.6 ± 2.1 | 13.6 ± 1.0 | 22.0 ± 0.8 |
| Пропионовая        | 53.8 ± 3.2         | 79.7 ± 2.5 | 77.5 ± 0.7 | 57.6 ± 1.1 |
| Изомасляная        | 6.8 ± 0.2          | 3.7 ± 0.5  | 4.4 ± 0.2  | 8.3 ± 0.5  |
| Масляная           | 3.0 ± 0.8          | 0          | 0          | 1.7 ± 0.4  |
| α-Метилмасляная    | 8.7 ± 0.3          | 4.0 ± 0.3  | 4.5 ± 0.7  | 10.6 ± 0.5 |
| Валерьяновая       | 5.8 ± 1.2          | 0          | 0          | 0          |
| Капроновая         | 7.8 ± 0.9          | 0          | 0          | 0          |
| Условия анаэробные |                    |            |            |            |
| Уксусная           | 13.8 ± 1.3         | 11.2 ± 1.0 | 13.1 ± 0.4 | 8.8 ± 0.7  |
| Пропионовая        | 75.6 ± 1.9         | 84.2 ± 1.1 | 81.2 ± 0.6 | 85.3 ± 0.6 |
| Изомасляная        | 3.4 ± 0.3          | 2.3 ± 0.3  | 2.8 ± 0.2  | 2.7 ± 0.2  |
| Масляная           | 0                  | 0          | 0          | 0          |
| α-Метилмасляная    | 4.2 ± 0.3          | 2.3 ± 0.1  | 2.9 ± 0.2  | 3.2 ± 0.2  |
| Валерьяновая       | 0                  | 0          | 0          | 0          |
| Капроновая         | 3.1 ± 0.6          | 0          | 0          | 0          |

Примечание. Все антгельминтные препараты добавлены в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$  М/л.

*creaticum*. Все ферменты были чувствительны к действию антгельминтных препаратов, особенно эффективными были битионол и оксинид (табл. 6, 7). Так, битионол, будучи малотоксичным для теплокровных, оказался губительным для трематод (особенно эффективен при парамфистомидозах крупного рогатого скота). Ранее было показано, что битионол тормозит активность ФР у фасциол (Бенедиктов, 1974). Битионол полностью угнетал активность ФР у каликофоронов и эуритрем. Он обладал мощным ингибирующим эффектом на фосфоэнолпируваткарбоксикиназу (ФЭПКК → ОА) и МДГ, осуществляющих анаэробный распад углеводов от уровня фосфоэнолпирувата (ФЭП) у *S. ijimai*. Угнетая активность ФЭПКК и МДГ, битионол блокировал ход гликолиза. У *E. pancreaticum* он угнетал активность ФЭПКК (→ОА), ФЭПКК (→ФЭП), α-кетоглутаратдегидрогеназы (α-КГДГ) и изоцитратдегидрогеназы (ИДГ), но на МДГ никакого ингибирующего влияния не оказывал. Однако у *S. ijimai* α-КГДГ и ИДГ ингибировались битионолом незначительно (табл. 6). Главная окислительная стадия цикла Кребса гельминтов, катализируемая СДГ, ингибируется битионолом, но не так эффективно, как ФР. Кроме того, битионол полностью ингибировал гексокиназу (ГК) — фермент, фосфорилирующий глюкозу на первой стадии гликолиза, и у *E. pancreaticum* и у *S. ijimai*. Битионол ингибировал активность ферментов, ответственных за протекание глюконеогенеза у *S. ijimai*: оказал наиболее мощное ингибиторное действие на аланинаминотрансферазу (АлАТ) и в цитозольных (100%), и в митохондриальных фракциях (98 %). Митохондриальная и цитозольная аспаратаминотрансферазы (АсАТ) почти не ингибировались

Таблица 6

Ингибирование активности ферментов углеводного обмена *Calicophoron ijimai* антгельминтными препаратами (%)Table 6. The inhibition of the activities of enzymes of carbohydrate metabolism in *Calicophoron ijimai* by anthelmintic preparations (%)

| Антгельминтик,<br>1 · 10 <sup>-4</sup> М | ГК           | ФЭПКК<br>(→ОА) | ФЭПКК<br>(→ФЭП) | ПК   | МДГ<br>(→ОА) | СДГ  | ФР*  | α-КГДГ | АТФаза       | ИДГ          |
|------------------------------------------|--------------|----------------|-----------------|------|--------------|------|------|--------|--------------|--------------|
| Битионол                                 | 96.4         | 84.7           | 35.5            | 40.6 | 62.3         | 56.2 | 98.5 | 32.5   | 84.6         | 22.2         |
| Оксинид                                  | 94.2         | 93.9           | 100             | 29.9 | 39.6         | 68.4 | 0    | 100    | 100          | 0.4          |
| Г-937                                    | 100          | 18.1           | 34.6            | 0    | 45.2         | 60.5 | 96.3 | 12.1   | 72.4         | 4.7          |
| Г-1026                                   | 88.5         | 19.6           | 100             | 8.9  | 5.1*         | 58.0 | 100  | 58.6   | не определен | не определен |
| Г-1028                                   | 100          | 29.6           | 0               | 9.0  | 34.0         | 57.5 | 0    | 36.0   | 80.6         | 9.9          |
| Тиабендазол                              | 11.5         | 25.5           | 0               | 0    | 0            | 38.5 | 4.2  | 24.8   | 7.6          | 0            |
| Фенбендазол                              | 77.0         | 10.6           | 0               | 7.9  | 0            | 5.4  | 0    | 3.3    | 22.6         | 7.9          |
| Трихлорофен                              | 100          | не определен   | 0               | 0    | 0            | 48.5 | 0    | 19.3   | 46.0         | 11.8         |
| Ацемидофен                               | 3.1          | » »            | 0               | 0    | 6.1          | 0    | 29.7 | 0      | 11.4         | 6.8          |
| Празиквантель                            | не определен | » »            | 0               | 0    | 5.7          | 0    | 26.7 | 0      | 27.8         | 0            |

Примечание. \* — антгельминтные препараты добавлены в концентрации 1 · 10<sup>-5</sup> М/л.

Таблица 7

Ингибирование активности ферментов углеводного обмена *Eurytrema pancreaticum* антгельминтными препаратами (%)Table 7. The inhibition of the activities of enzymes of carbohydrate metabolism in *Eurytrema pancreaticum* by anthelmintic preparations (%)

| Антгельминтик,<br>1 · 10 <sup>-4</sup> М | ГК   | ФЭПКК<br>(→ОА) | ФЭПКК<br>(→ФЭП) | Фумараза | ФР  | СДГ  | ИДГ          | α-КГДГ | АТФаза       |
|------------------------------------------|------|----------------|-----------------|----------|-----|------|--------------|--------|--------------|
| Битионол                                 | 99.0 | 82.5           | 85.2            | 40.7     | 100 | 44.4 | 87.7         | 80.0   | 80.5         |
| Оксинид                                  | 96.9 | 90.6           | 100             | 42.7     | 100 | 100  | 34.6         | 42.7   | 78.2         |
| Г-937                                    | 96.6 | 0              | 100             | 50.6     | 100 | 61.8 | 34.3         | 87.3   | 90.3         |
| Г-1026                                   | 100  | 14.1           | 100             | 21.1     | 100 | 23.8 | не определен | 71.0   | не определен |
| Г-1028                                   | 97.4 | 2.4            | 100             | 100      | 100 | 44.4 | 56.4         | 65.8   | 78.6         |
| Тиабендазол                              | 25.4 | 5.9            | 0               | 15.8     | 0   | 13.3 | 13.6         | 68.6   | 3.5          |
| Фенбендазол                              | 7.9  | 10.6           | 0               | 23.6     | 0   | 24.2 | 2.4          | 80.5   | 49.8         |
| Трихлорофен                              | 99.1 | 0              | 96.4            | 21.7     | 0   | 60.2 | 19.4         | 71.8   | 80.9         |
| Ацемидофен                               | 4.6  | 0              | 0               | 0        | 0   | 16.7 | 10.5         | 37.5   | 23.9         |
| Празиквантель                            | 0    | 0              | 0               | 0        | 0   | 11.9 | 15.8         | 54.4   | 23.2         |

битионолом (8.6 и 3.2 % соответственно). Г-6-Фаза, катализирующая последнюю необратимую ступень глюконеогенеза — образование глюкозы из глюкозо-6-фосфата, — ингибировались битионолом только на 29.4 % у *C. ijimai*, а у *E. pancreaticum* из-за низкой активности фермента влияние антгельминтных препаратов не изучали. Битионол угнетал активность митохондриальной и микросомальной АТФаз, одной из парциальных реакций окислительного фосфорилирования, как у *C. ijimai*, так и у *E. pancreaticum* (табл. 6, 7). Таким образом, битионол был способен блокировать сразу несколько звеньев в цепи превращения углеводов у *C. ijimai* и *E. pancreaticum* (Буренина, 1993).

Оксинид, нитропроизводное битионола, обладал подобным ингибирующим действием на ферментные системы трематод. У *C. ijimai* он полностью угнетал ФЭПКК (→ФЭП), α-КГДГ и митохондриальную АТФазу, но совершенно не ингибировал ФР; у *E. pancreaticum* ингибировал ФЭПКК (→ФЭП), ГК, СДГ и ФР, но не ингибировал МДГ. Менее интенсивно оксинид ингибировал у *C. ijimai* ФЭПКК (→ОА), ГК, СДГ, АЛАТ в цитозольной (76.5 %) и митохондриальной (90.3 %) фракциях, Г-6-Фазу (21.5 %); у *E. pancreaticum* — ГК, ФЭПКК (→ОА) и митохондриальную АТФазу. Микросомальная АТФаза совершенно не ингибируется оксинидом ни у *C. ijimai*, ни у *E. pancreaticum*. АсАТ *C. ijimai* незначительно ингибировалась оксинидом и в цитозольной, и в митохондриальной фракциях (27.7 и 39.8 % соответственно).

Производные салициланилидов, препараты Г-937, Г-1026, Г-1028, являясь разобщителями окислительного фосфорилирования, полностью тормозили транспорт электронов на сукцинат и фумарат у обеих трематод. ФР система *E. pancreaticum* полностью была ингибирована этими препаратами; у *C. ijimai* Г-1026 полностью ингибировал ФР, а Г-937 — только на 91.5 %. Сильным ингибирующим эффектом эти препараты обладали по отношению к ГК; даже в концентрации  $10^{-5}$  М они значительно снижали скорость реакции у обеих трематод. Эти препараты полностью тормозили ФЭПКК (→ФЭП) у *E. pancreaticum*, но менее эффективны были для α-КГДГ и АТФазы. Салициланилиды обладали значительным тормозящим эффектом на АЛАТ в цитозольных фракциях *C. ijimai* (Г-937 — 75.3, Г-1026 — 61.8, Г-1028 — 72.3 %), а в митохондриальных фракциях эффект салициланилидов был значительно меньшим (30.9, 26.9 и 26.1 % соответственно). Митохондриальная Г-6-Фаза *C. ijimai* ингибировалась Г-937 на 18.7, Г-1026 — на 28.3, Г-1028 — на 17.5 %. Ни один из испытанных препаратов не оказывал значительного ингибирующего эффекта на активность ЛДГ, ПК, МЭ, АсАТ *C. ijimai* и на ПК, МЭ, ЛДГ, МДГ *E. pancreaticum* (Выхрестюк и др., 1982, 1984; Ярыгина, 1983, 1986).

Из остальных пяти антгельминтных препаратов (тиабендазол, фенбендазол, трихлорофен, ацемидофен, празиквантель) достоин внимания трихлорофен, который у *E. pancreaticum* интенсивно ингибирует ГК, ФЭПКК (→ФЭП), АТФазу, α-КГДГ; у *C. ijimai* полностью ингибирует ГК и наполовину СДГ, митохондриальную (46 %) и микросомальную (57.8 %) АТФазы. Тиабендазол, являющийся сильным ингибитором ФР у нематод, оказывал лишь слабое действие на ФР *E. pancreaticum*. Другие ферменты были слабо ингибированы, кроме α-КГДГ *E. pancreaticum*. Остальные антгельминтные препараты не обладали значительным ингибирующим эффектом на ферментные системы обеих трематод.

Углеводный обмен *E. pancreaticum* идет иным путем, чем у *C. ijimai*. Вероятно, этим и объясняются имеющиеся различия в результатах действия

одних и тех же антгельминтных препаратов на аналогичные ферментные системы из обеих трематод. *E. pancreaticum* имеет низкую активность Г-6-Фазы, ПК, АлАТ и АсАТ, поэтому испытывать влияние этих препаратов не имело смысла. Анализируя данные о действии антгельминтных препаратов на ферментные системы *C. ijimai* и *E. pancreaticum*, можно сделать вывод, что битионол, оксинид и производные салициланилидов являются наиболее эффективными.

Было изучено влияние стероидных и тритерпеновых гликозидов на гексокиназу, ФР, СДГ, АТФазу, МДГ и  $\alpha$ -КГДГ *C. ijimai* (табл. 8). Все изученные соединения проявляют значительные ингибиторные свойства в отношении ФР — ключевого фермента дыхательной цепи. Наивысшая активность отмечена у одноцепочечных тритерпеновых гликозидов, у каулозидов А и С; высоко активны также стероидные гликозиды. Однако двуцепочечные тритерпеновые гликозиды — каулозиды Д и Г — значительно менее активны. Небольшое ингибирование обнаружено у всех каулозидов в отношении СДГ, а на активность митохондриальной  $\alpha$ -КГДГ и цитозольной МДГ исследуемые гликозиды не влияли.

Все исследованные соединения снижали активность ГК, однако ингибиторные свойства даже у наиболее активных соединений — каулозида Г и полигонатозида В<sup>3</sup> — выражены в меньшей степени, чем у известных препаратов битионола, оксинида и салициланилидов (табл. 6, 7). В значительно большей степени исследуемые соединения проявляют ингибиторные свойства в отношении митохондриальной  $Mg^{2+}$ -зависимой АТФазы (табл. 8). Наиболее высокие ингибиторные свойства отмечены в случае водорастворимой натриевой соли каулозида С. По механизму действия на ферментные системы трематод указанные соединения несколько отличаются от салициланилидных препаратов, так как в меньшей степени ингибируют ГК и АТФазу.

Изучив активности и свойства 20 ферментов у *E. pancreaticum* и *C. ijimai* и влияние на их активность 10 антгельминтных препаратов, мы сделали вывод, что ФР, ГК и АТФаза являются хорошими тестами, пригодными для отбора антгельминтных препаратов, эффективных против трематод и влияющих на их углеводный и энергетический обмены.

Таблица 8  
Влияние гликозидов на активность ферментов  
из тканей *Calicophoron ijimai*  
Table 8. The influence of glycosides on the activities of enzymes  
from tissues of *Calicophoron ijimai*

| Вариант опыта                | Ингибирование, % |       |       |        |
|------------------------------|------------------|-------|-------|--------|
|                              | ГК               | ФР    | СДГ   | АТФаза |
| Каулозид А                   | −6.5             | −58.2 | −6.5  | −51.1  |
| Каулозид С                   | −23.9            | −57.1 | −10.6 | −56.9  |
| Каулозид Д                   | −23.9            | −30.8 | −8.1  | +80.2  |
| Каулозид Г                   | −39.1            | −7.7  | −11.8 | +11.4  |
| Полигонатозид С <sup>1</sup> | −19.7            | −67.0 | —     | −54.6  |
| Полигонатозид С <sup>2</sup> | −28.3            | −54.4 | —     | −49.7  |
| Полигонатозид В <sup>3</sup> | −37.0            | −66.7 | —     | −35.2  |

Примечание. Использовали натриевые соли каулозидов.

### Список литературы

- Архипов И. А. Биополимерные технологии создания противопаразитных препаратов // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. Матер. докл. науч. конф. ВОГ. М., 2001. С. 14—26.
- Бенедиктов И. И. Влияние антгельминтных препаратов на биохимические системы трематод *Fasciola hepatica* // Мед. паразитол. и паразитарные болезни. 1974. Т. 43, № 6. С. 700—703.
- Бенедиктов И. И. Пути биологического окисления и энергетический обмен у гельминтов и биохимический механизм действия антгельминтиков: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1982. 46 с.
- Богоявленский Ю. К., Начева Л. В., Чернявская Л. В. Патоморфологические и гистохимические исследования тканей трематоды *Opisthorchis felinus* после воздействия празиквантела // Тр. Гельминт. лаб. АН СССР. 1988. Т. 36. С. 100—105.
- Буренина Э. А. Сукцинатдегидрогеназа и фумаратредуктаза в трематодах *Eurytrema pancreaticum* // Паразиты животных и растений. Владивосток: ДВО АН СССР, 1989. С. 86—92.
- Буренина Э. А. Аденозинтрифосфатазы трематод, паразитирующих у крупного рогатого скота, и влияние на них некоторых антгельминтных препаратов // Паразитология. 1993. Т. 27, № 5. С. 396—403.
- Буренина Э. А. Изоцитратдегидрогеназы трематод, паразитирующих у крупного рогатого скота, и возможность ингибирования их некоторыми антгельминтными препаратами // Паразитология. 1998. Т. 32, № 5. С. 450—456.
- Буренина Э. А. Конечные продукты углеводного обмена трематод, паразитирующих у крупного рогатого скота // Паразитология. 2000. Т. 34, № 1. С. 32—41.
- Буренина Э. А. Влияние антгельминтных препаратов на активность ферментов глюко-неогенеза из *Calicophoron ijimai* и *Eurytrema pancreaticum* // «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». Матер. докл. науч. конф. М., 2001. С. 38—40.
- Буренина Э. А. Свойства некоторых ферментов в цитозоле плоских паразитических червей // «Паразитологические исследования в Сибири и на Дальнем Востоке». Матер. межрегиональн. науч. конф. Новосибирск, 2002. С. 16—19.
- Вертинская М. К., Говорова С. В. Возможности использования биохимических моделей в скрининге антгельминтиков // Биохимия и физиология гельминтов и иммунитет при гельминтозах. М.: Наука, 1984. С. 20—24.
- Веселова Т. П., Архипов И. А., Мусаев М. Б. Эффективность куприхола при трематодозах жвачных животных // Ветеринария. 1995. № 3. С. 30—31.
- Выхрестюк Н. П., Буренина Э. А., Ключкова В. И., Ярыгина Г. В., Михайлицын Ф. С. Влияние некоторых антгельминтных препаратов на углеводный обмен трематоды *Eurytrema pancreaticum* // Мед. паразитол. и паразитарные болезни. 1984. № 1. С. 64—68.
- Выхрестюк Н. П., Буренина Э. А., Михайлицын Ф. С. Влияние некоторых антгельминтных препаратов на активность ключевых ферментов гликолиза трематоды *Calicophoron erchowii* // Мед. паразитол. и паразитарные болезни. 1982. Т. 3, № 5. С. 37—41.
- Выхрестюк Н. П., Буренина Э. А., Ярыгина Г. В. Активность и свойства  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы из трематод *Eurytrema pancreaticum* и *Calicophoron ijimai* // «Гельминтология сегодня: проблемы и перспективы». Матер. науч. конф. ВОГ. М., 1989. С. 115—118.
- Выхрестюк Н. П., Стригина Л. И., Буренина Э. А., Ярыгина Г. В., Киселева М. И. Противотрематодная активность полигонатозидов  $C^1$ ,  $C^2$ ,  $V^3$  из *Polygonatum stenophyllum* Maxim, каулозидов А, С, Д, G из *Caulophyllum robustum* Maxim. и дигитонина // Раст. ресурсы. 1992. Т. 21, вып. 1. С. 103—110.
- Выхрестюк Н. П., Хаматова А. Ю. Цитозольная малатдегидрогеназа в трематодах *Calicophoron ijimai*, паразитирующих у крупного рогатого скота // Паразитология. 1983. Т. 17, № 5. С. 397—402.
- Демидов Н. В., Вишняускас А. И. К вопросу о механизме действия антгельминтиков // Тр. Всесоюз. ин-та гельминтол. 1971. Т. 17. С. 177—182.
- Денисова Л. И. Структура и биологические свойства ароматических сульфидов, сульфоксидов и сульфонов, содержащих ОН-группы // Тр. Всесоюз. ин-та гельминтол. 1975. Т. 22. С. 57—71.

- Карнаухов В. К. Современные антгельминтики и методы лечения гельминтозов (обзор лит.) // Мед. паразитол. и паразитарные болезни. 1978. Т. 47, № 6. С. 90—99.
- Кротов А. И. Пути и методы поиска новых антгельминтиков // Мед. паразитол. и паразитарные болезни. 1990. № 3. С. 52—53.
- Кротов А. И., Баяндина Д. Г., Черняева А. И. Мебендазол (вермокс) — новый антгельминтик широкого спектра действия // Мед. паразитол. и паразитарные болезни. 1978. Т. 47, № 2. С. 48—54.
- Лебедева М. Н., Михайлицин Ф. С., Цизин Ю. С., Астафьев Б. А. Успехи в поиске и создании отечественных противогельминтных средств // Мед. паразитол. и паразитарные болезни. 1990. № 5. С. 30—33.
- Михайлицин Ф. С., Петров Ю. Ф., Абалихин Б. Г., Лебедева М. Н., Лычко Н. Д., Шведова В. И., Лопатина Н. Б., Лопатин Б. В. Технология производства противопаразитарных препаратов. Разработка технологии получения антгельминтика тегалида в мелкодисперсной форме и оценка его противофасциозной и противодикроцелиозной активности // Мед. паразитол. и паразитарные болезни. 1994. № 1. С. 54—58.
- Савченко А. В., Бенедиктов И. И. Подавление дыхания митохондрий *Fasciola hepatica* производными диоксифенилсульфида // Мед. паразитол. и паразитарные болезни. 1981. Т. 50, № 6. С. 52—54.
- Ярыгина Г. В., Выхрестюк Н. П., Буренина Э. А. Фумаратредуктаза в митохондриях *Calicophoron ijimai* // Паразитология. 1983. Т. 17, № 4. С. 278—282.
- Ярыгина Г. В., Выхрестюк Н. П., Буренина Э. А. Пируваткиназа из трематод *Calicophoron ijimai* и возможность ингибирования ее некоторыми антгельминтными препаратами // Паразитология. 1986. Т. 20, № 1. С. 53—59.
- Andrews P., Thomas H., Pohlke R., Seubert J. Praziquantel // Med. Res. Rev. 1983. Vol. 3, N 2. P. 147—200.
- Barrett J. Biochemistry of parasitic helminths. London; Basingstoke, 1981. 307 p.
- Campbell W. C. The control of parasites: the role of drugs // Proc. Helminthol. Soc. Washington. 1977. Vol. 44, N 1. P. 17—28.
- Chen W. H., Wu D. G. Study on sapogenin of *Schima argentea* Pritz // Hua Hsueh Pao. 1978. Vol. 36, N 3. P. 229—232.
- Coles G. C. The response of *Schistosoma mansoni* maintained in vitro to schistosomicidal compounds // Journ. Helminthol. 1975. Vol. 49, N 2. P. 205—209.
- Fetterer R. H., Bennett J. L. Clonazepam and praziquantel: model of antischistosomal action // Federation Proc. 1978. Vol. 37. P. 604.
- Fetterer R. H., Pax R. A., Bennett J. L. Praziquantel, potassium and 2,4-dinitrophenol analysis of their action on the musculature of *Schistosoma mansoni* // Europ. Journ. Pharmacol. 1980. Vol. 64, N 1. P. 31—38.
- Harder A., Abbink J., Andrews P., Thomas H. Praziquantel impairs, the ability of exogenous serotonin to stimulate carbohydrate metabolism in intact *Schistosoma mansoni* // Parasitology. 1987. Vol. 73, N 5. P. 443—445.
- Huang T. G. Search for antischistosomal drugs on the basis of biochemistry of schistosomes // Archiv. Pharm. Chem. Sci. Ed. 1981. Vol. 9, N 1. P. 1—24.
- Kane H. J., Behm C. A., Bryant C. Metabolic studies on the new fasciolocidal drug closantel // Mol. Biochem. Parasitol. 1980. Vol. 1, N 3—4. P. 347—355.
- Katz M. Anthelmintics // Drugs. 1977. Vol. 13, N 1. P. 123—136.
- Lwin T., Probert A. J. Effect of certain fasciolicides on malate dehydrogenase activity of *Fasciola hepatica*. A possible biochemical mode of action of hexachlorophene and oxyclozanide // Pesticide Sci. 1975. N 1. P. 121—128.
- Mansour T. E. Chemotherapy of parasitic worms new biochemical strategies // Science. 1979. Vol. 205. P. 462—469.
- Metzger H., Düwel D. The development of anthelmintics, based on investigation of metabolism of the liver fluke (*Fasciola hepatica*) // Proc. 3-rd Int. Congress Parasitol. 1974. Vol. 3. P. 1444—1445.
- Probert A. J., Sharma R. K., Singh K., Saxena R. The effect of five fasciolocides on malate dehydrogenase and mortality of *Fasciola hepatica*, *Fasciolopsis buski* and *Paramphistomum explanatum* // Journ. Helminthol. 1981. Vol. 55, N 2. P. 115—122.
- Sanches-Moreno M., Salars P. J. M., Leon P., Garcia-Ruiz M. A., Lemaun M., Monteoliva M. Malate dehydrogenase in helminth parasites. Inhibition by benzimidazoles and pyrimidine derivatives // Arznejm.-Forsch. 1987. Vol. 37, N 12. P. 1327—1331.

- Sanderson B. E. Anthelmintics in the study of helminth metabolism // Symp. Brit. Soc. Parasitol. 1973. Vol. 11. P. 53—82.
- Shaw M. K., Erasmus D. A. Schistosoma mansoni: the effects of a subcurative dose of praziquantel on the ultrastructure of worms in vivo // Z. Parasitenk. 1983. Bd 69, H. 1. P. 73—90.
- Shaw M. K., Erasmus D. A. Schistosoma mansoni: Praziquantel — induced changes to the female reproductive system // Exptl. Parasitol. 1988. Vol. 65, N 1. S. 31—42.
- Van den Bossche H. The molecular basis of anthelmintic action // Biochemistry of parasites and host-parasite relationships / Ed. by H. Van den Bossche. Amsterdam: Elsevier, 1976. P. 553—572.
- Veerakumari L., Munuswamy N. In vitro effect of some anthelmintics on lactate dehydrogenase activity of *Cotylophoron cotylophorum* (Digenea: Paramphistomidae) // Veterinary Parasitol. 2000. Vol. 9, N 1—2. P. 129—140.

## INFLUENCE OF ANTHELMINTIC PREPARATIONS ON ENZYME SYSTEMS OF PARASITIC FLATWORMS

E. A. Burenina

*Key words:* anthelmintic, Trematoda, *Eurytrema pancreaticum*, *Calicophoron ijimai*, cattle parasites, enzyme systems.

### SUMMARY

Literary and original data on the influence of some anthelmintic preparations on the survival *in vitro* and activity of twenty enzymes of gluconeogenesis, carbohydrate and energy metabolism in the trematode species *Eurytrema pancreaticum* and *Calicophoron ijimai* parasitizing cattle in the Russian Far East are summarized.